

VU Research Portal

Dilemmas en verleidingen in het wetenschappelijk onderzoek.

Drenth, P.J.D.

published in

Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
2001

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Drenth, P. J. D. (2001). Dilemmas en verleidingen in het wetenschappelijk onderzoek. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 4, 31-33.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

KLINISCHE LES

Patiënten uit hoog-risicogebieden met hiv-infectie

HERKENNING KAN ERNSTIGE COMPLICATIES VOORKOMEN

Marjan Wouthuyzen-Bakker, Wouter F.W. Bierman en Sander van Assen

Dames en Heren,

Wereldwijd zijn naar schatting 35 miljoen personen geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv); van hen is een groot deel woonachtig in Afrika.¹ Een langdurig bestaande, onbehandelde hiv-infectie leidt vrijwel altijd tot ernstige opportunistische infecties en maligniteiten. Het tijdig herkennen van hiv-geassocieerde symptomen en het stellen van de diagnose zijn daarom essentieel.

In deze klinische les beschrijven wij 2 patiënten die zich bij de huisarts meldden met op het oog alledaagse klachten. Deze klachten bleken uiteindelijk gerelateerd te zijn aan een reeds lang bestaande hiv-infectie. Beide patiënten waren afkomstig uit Afrika en hadden al eerder symptomen die wezen op een hiv-infectie, maar die niet als zodanig waren geïnterpreteerd. Met deze klinische les beogen wij bewustwording te creëren bij zowel huisartsen als medisch specialisten om laagdrempelig aan een hiv-infectie te denken, met name bij patiënten afkomstig uit hiv-risicogebieden.

Patiënt A was een 46-jarige getrouwde vrouw, oorspronkelijk afkomstig uit Gambia en sinds ongeveer 1 jaar woonachtig in Nederland. De voorgeschiedenis vermeldde hypertensie en 3 jaar eerder had zij een Bellse parese doorgemaakt. Patiënte consulteerde de huisarts in verband met sinds enkele weken bestaande lage rugpijn. De huisarts dacht aan spiergerelateerde rugpijn en schreef paracetamol voor en adviseerde fysiotherapie, echter beide zonder effect. Een aanvullende röntgenfoto van de wervelkolom liet geen afwijkingen zien.

In verband met toename van de pijn werd patiënte ongeveer 5 maanden na het ontstaan van de klachten doorverwezen naar een internist. Patiënte gaf aan dat zij naast de hevige pijn al langere tijd last had van obstipatie en koude rillingen 's nachts. Bij lichamelijk onderzoek had ze kloppijn over de laag-thoracale wervelkolom en drukpijn linksonder in de buik. De peristaltiek klonk niet-afwijkend en er waren geen weerstanden in de buik palpabel. De perifere lymfeklieren waren niet vergroot en oriënterend neurologisch onderzoek was niet afwijkend. Laboratoriumonderzoek toonde de volgende uitslagen (referentiewaarden tussen haakjes):

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd.

Infectieziekten, Groningen.

Dr. M. Wouthuyzen-Bakker, internist in opleiding;

dr. W.F.W. Bierman en dr. S. van Assen, internist-infectiologen.

Contactpersoon: dr. S. van Assen

(s.van.assen@umcg.nl).

UITLEG

PML en IRIS

- **Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) wordt veroorzaakt door het John Cunningham (JC)-virus. Het JC-virus is bij de meeste mensen latent aanwezig, maar kan wittestofafwijkingen in de hersenen veroorzaken (meestal pariëtaal en occipitaal) bij immuungecompromitteerde patiënten.¹**
- **Inflammatoir immuunreconstitutiesyndroom (IRIS) is een ontstekingsreactie op een actieve of latente infectie, die optreedt op het moment dat de afweer van een immuungecompromitteerde patiënt weer verbetert. Bij hiv-patiënten treedt IRIS meestal binnen 6 maanden na het starten van antiretrovirale therapie op, met name bij hiv-patiënten met een initieel laag aantal CD4⁺-T-cellen.²**

leukocyten: $2,9 \times 10^9/l$ (4-10); CRP: 12 mg/l (≤ 5); LDH: 272 U/l (≤ 250). Overig laboratoriumonderzoek was niet afwijkend.

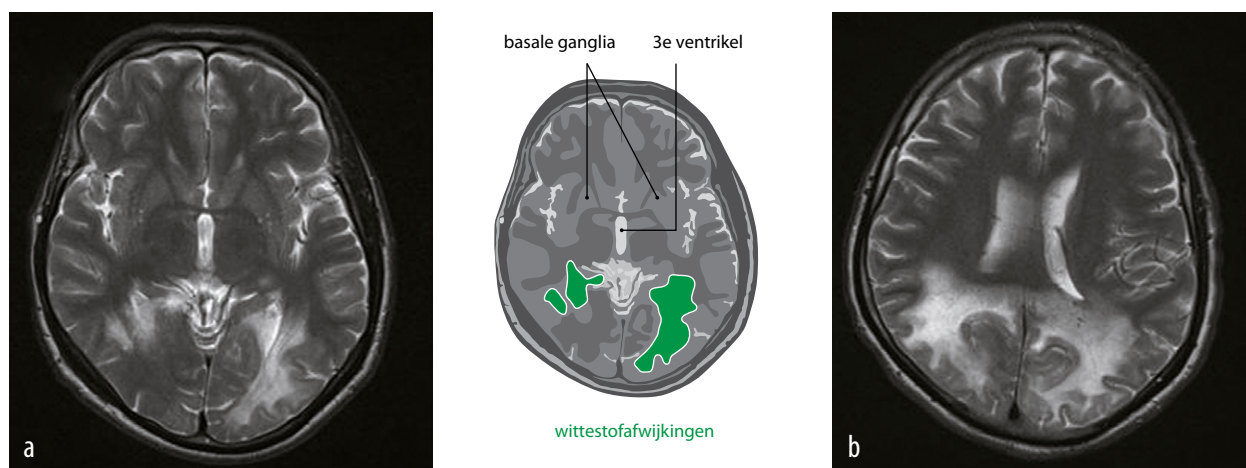
Patiënte werd opgenomen voor pijnstilling en analyse van de pijn. Een CT-scan van het abdomen liet lytische haarden zien in het os ilium en in het corpus van Tx1. Hierbij werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan ossale metastasering van een onbekende, primaire solide tumor of aan een multipel myeloom. Bij het ontbreken van M-proteïne in het serum werd 'multipel myeloom' als diagnose verworpen. Een aanvullende CT-scan van de thorax toonde het beeld van miliaire longhaardjes, waarop, onder verdenking van tuberculose (met tevens ossale lokalisatie), een broncho-alveolaire lavage werd

verricht. De uitslagen van de auraminekleuring, de PCR op het *Mycobacterium tuberculosis*-complex en een mycobacteriële kweek waren echter negatief. Botbiopten uit het os ilium toonden het beeld van een diffuus grootcellig B-cellymfoom. Gezien het atypische longbeeld werd tevens een hiv-test verricht, waarvan de uitslag positief was.

Aansluitend werd patiënte doorverwezen naar ons ziekenhuis. Patiënte vertelde in Gambia werkzaam geweest te zijn als schoonheidsspecialiste en sinds het ontmoeten van haar huidige echtgenoot, ruim 4 jaar eerder, geen onbeschermde seksuele contacten meer te hebben gehad. Het aantal CD4⁺-T-cellen bij opname was $150 \times 10^6/l$. De uitslag van de hiv-test van haar echtgenoot was negatief. Bij een opnieuw verrichte CT-scan van de thorax waren de eerder beschreven miliaire longhaardjes niet meer aantoonbaar. De afwijkingen op de eerdere CT-scan werden door onze radioloog gereviseerd en afgegeven als 'zeer fijne nodulaire verdichtingen zonder klinisch betekenis'.

Er werd gestart met antiretrovirale therapie en *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PCP)-profylaxe. Daaropvolgend werd behandeling ingezet tegen het lymfoom met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (R-CHOP). In verband met instabiliteit van de thoracale wervel vond tevens een spondylodese plaats.

Tot op heden gaat het redelijk met patiënte. Na behandeling met 8 R-CHOP-kuren is het diffuus grootcellig B-cellymfoom in remissie. De antiretrovirale therapie verdraagt zij goed.



FIGUUR 1 (a) MRI-cerebrum van patiënt B met het beeld van forse wittestofafwijkingen in de occipitaalkwab, passend bij progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). (b) MRI-cerebrum van patiënt B, een maand na het starten van antiretrovirale therapie bij hiv. Er is een toename van wittestofafwijkingen zichtbaar, dit past bij het inflammatoir immuunreconstitutiesyndroom bij PML danwel progressie van de eerder vastgestelde PML.

Patiënt B was een 39-jarige getrouwde man met een blanco voorgeschiedenis. Patiënt kwam oorspronkelijk uit Angola en woonde sinds 13 jaar in Nederland. Hij bezocht de huisarts in verband met sinds enkele weken bestaande klachten van wazig zien. De huisarts verwees de patiënt door naar de optometrist die behoudens myopie geen andere objectiveerbare afwijkingen vaststelde. Omdat de visusklachten progressief waren, werd de patiënt beoordeeld door een oogarts. Fundoscopisch onderzoek toonde een scherp begrensde papil zonder retinale afwijkingen. Om een eventuele corticale blindheid uit te sluiten werd een MRI van de hersenen gemaakt, die uitgebreide witte stofafwijkingen liet zien, met name in de occipitaalkwab (figuur 1a). Hierop werd een hiv-test ingezet, de uitslag bleek positief.

Op dat moment was patiënt inmiddels geheel blind geworden; hij kon alleen nog licht en donker van elkaar onderscheiden. Ook had hij toenemend last van geheugenproblemen en woordvindstoornissen. Bij liquoronderzoek werd RNA van het John Cunningham(JC)-virus gevonden. In combinatie met de MRI-beelden was hiermee de diagnose 'progressieve multifocale leuko-encefalopathie' (PML) bewezen (zie uitlegkader).

Patiënt werd hierop doorverwezen naar ons ziekenhuis. Wij zagen een magere man die slechts enkele korte zinnen kon spreken. Naast de blindheid uitte hij geen andere klachten. Bij lichamelijk onderzoek was orale candidiasis zichtbaar. Tevens vielen uitgebreide papuleuze, jeukende afwijkingen op aan beide armen en benen, passend bij prurigo nodularis (figuur 2). Volgens familie waren deze huidafwijkingen al jaren aanwezig en door de dermatoloog gediagnosticeerd als eczeem. In de opgevraagde brief van de behandelend dermatoloog werd de diagnose 'prurigo nodularis en papuleus eczeem bij de donkere huid' beschreven.

Oriënterend laboratoriumonderzoek toonde een lichte leukopenie en een normocytair anemie. Het aantal CD4⁺-T-cellen bleek onmeetbaar laag. De uitslag van de hiv-test van de echtgenote was negatief. Er werd gestart met antiretrovirale therapie en PCP-profylaxe en na een week werd patiënt in redelijke conditie naar huis ontslagen. Er werd een poliklinische vervolgspraak gemaakt en patiënt werd aangemeld bij een organisatie voor blinden en slechtzienden voor het verkrijgen van hulpmiddelen in de thuissituatie. In verband met progressieve verslechtering van het neurologisch beeld (toenemende verwardheid en afasie, frequent vallen, verminderde intake) werd patiënt na een maand heropgenomen.

Een opnieuw verrichte MRI van de hersenen liet toename van witte stofafwijkingen zien (zie figuur 1b). Er werd gedacht aan het inflammatoir immuunreconstitutiesyndroom (IRIS) bij PML (zie uitlegkader). Op behandeling met een hoge dosering methylprednison trad geen verbe-

tering op. In de weken die volgden, ging patiënt klinisch verder achteruit en raakte hij uiteindelijk in een comateuze toestand. Patiënt overleed 10 weken na het stellen van de diagnose 'hiv-infectie'.

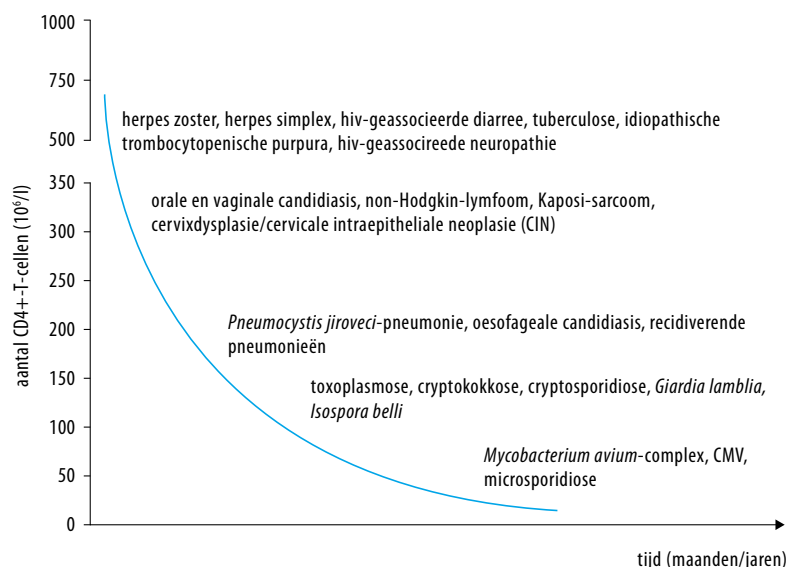
BESCHOUWING

Van de 35 miljoen mensen wereldwijd met hiv is 70% afkomstig uit het gebied in Afrika ten zuiden van de Sahara.³ De prevalentie van hiv onder volwassenen uit dit gebied is maar liefst 5%. Om deze reden moet een hiv-infectie zeer laagdrempelig in de differentiaaldiagnose worden opgenomen bij patiënten afkomstig uit een hiv-risicogebied.

Patiënten met hiv afkomstig uit de regio ten zuiden van de Sahara presenteren zich vaker in een later stadium van de infectie (73%) in vergelijking met patiënten van Nederlandse afkomst (56%).⁴ Een hoge alertheid is noodzakelijk om deze patiënten in een vroeger stadium van de ziekte te diagnosticeren. Net als bij onze patiënten wordt een hiv-infectie later vastgesteld bij heteroseksuele patiënten. Dit illustreert dat hiv nog frequent gezien wordt als een ziekte die met name voorkomt bij homoseksuele mannen. Hiv-transmissie vindt in Nederland inderdaad bij meer dan de helft van de patiënten plaats door contacten tussen mannen die seks hebben met mannen.⁴ In Afrikaanse landen daarentegen is hetero-



FIGUUR 2 Onderbenen van patiënt B met uitgebreide papuleuze, opengekrabde huidafwijkingen. Het klinische beeld past bij prurigo nodularis.



FIGUUR 3 Overzicht van enkele opportunistische infecties en maligniteiten die na verloop van tijd kunnen ontstaan bij patiënten met een hiv-infectie en een dalend aantal CD4⁺-T-cellen.

seksuele overdracht van hiv de meest frequente vorm van transmissie.^{3,6} Daarnaast is het belangrijk om te realiseren dat het gemiddeld 6-10 jaar duurt voordat een hiv-infectie klinisch manifest wordt. Soms kan het zelfs langer duren dan 15 jaar ('long-term non-progressors').⁷ Het jarenlang niet seksueel actief zijn mag daarom geen reden zijn om van een hiv-test af te zien.

In Nederland wordt de diagnose 'hiv-infectie' bij 50% van de patiënten nog steeds in een relatief laat stadium van de ziekte gesteld; het aantal CD4⁺-T-cellen is dan $< 350 \times 10^6/l$.⁴ Hierdoor wordt laat met therapie gestart, wat geassocieerd is met een verhoogd risico op klinische progressie en verminderde therapierespons.⁹ Het herkennen van vroege, soms subtiele uitingen van een hiv-infectie is daarom essentieel.

VROEGE UITINGEN HIV-INFECTIE

Zoals eerder beschreven in het *Tijdschrift* uit een primaire hiv-infectie zich bij de meerderheid van de patiënten met aspecifieke griepachtige verschijnselen en is deze daardoor moeilijk te herkennen.^{9,10} Ongeveer 10-20% van de primaire hiv-infecties verloopt zelfs asymptomatisch. Dit heeft tot gevolg dat een hiv-besmetting vaak ongemerkt voorbij gaat en wordt gevolgd door een klinisch latente periode die, zoals eerder genoemd, doorgaans 2 tot 15 jaar kan blijven bestaan.⁷ Meestal ontstaan pas problemen wanneer het aantal CD4⁺-T-cellen daalt tot $< 500 \times 10^6/l$ (figuur 3).^{11,12}

Rekening houdend met de diverse opportunistische

infecties kan het kritisch bestuderen van de medische voorgeschiedenis, het gedetailleerd uitvragen van klachten en uitgebreid lichamelijk onderzoek belangrijke aanknopingspunten opleveren. Meestal zijn de eerste uitingen voorbijgaand en kennen deze over het algemeen een mild beloop. Juist in deze fase van de ziekte is het echter van belang om de diagnose te stellen om toekomstige, potentieel levensbedreigende complicaties te voorkomen.

Candidiasis Bij de door ons beschreven patiënten waren aanwijzingen voor een hiv-infectie aanwezig, die niet eerder als zodanig waren opgemerkt of herkend. Bij patiënt B werd bij lichamelijk onderzoek orale candidiasis gezien. Bij een orale en oesofageale candidiasis moet bij patiënten zonder een bekende immunodeficiëntie aan een hiv-infectie worden gedacht. Orale candidiasis kan echter eenvoudig bij lichamelijk onderzoek over het hoofd worden gezien als hier niet bewust naar wordt gezocht. Of de candidiasis al eerder aanwezig was bij de door ons beschreven patiënt en had kunnen leiden tot het eerder stellen van de diagnose is niet duidelijk.

Huidafwijkingen Patiënt B had al enkele jaren uitgebreide huidafwijkingen, klinisch passend bij prurigo nodularis (zie figuur 2). Diverse dermatologische aandoeningen, zoals psoriasis, folliculitis, seborroïsch eczeem en prurigo nodularis, komen vaker voor en kunnen ernstiger verlopen bij hiv-patiënten. Prurigo nodularis ziet men vaker bij hiv-patiënten met een sterk verlaagd aantal CD4⁺-T-cellen, zoals bij patiënt B ook het geval was.¹³

LEERPUNTEN

Herpesinfecties Bij patiënt A waren geen aanwijzingen voor een hiv-infectie bij lichamelijk onderzoek. Wel had deze patiënte een doorgemaakte Bellse parese in de medische voorgeschiedenis. Een Bellse parese kan worden veroorzaakt door herpesvirussen.¹⁴ Vooral herpes zoster en reactivatie van herpes simplex treden al in een relatief vroeg stadium van een hiv-infectie op. Herpesvirussen manifesteren zich over het algemeen cutaan, oraal, oculair en genitaal. In een recent gepubliceerde studie onder hiv-patiënten woonachtig in Uganda had maar liefst 33% van de patiënten een genitale herpesinfectie in de voorgeschiedenis voordat de diagnose 'hiv-infectie' werd gesteld.¹⁵ Ook in Nederland zijn patiënten beschreven – in niet-hiv-risicogroepen – met doorge- maakte herpesinfecties voordat de hiv-infectie werd gediagnosticeerd.¹⁶

Diarree Hoewel niet aanwezig bij onze patiënten, is diarree een vaak voorkomende klacht in de huisartsenpraktijk die niet direct geassocieerd wordt met een hiv-infectie. Men moet er bedacht op zijn dat vele typische en atypische verwekkers diarree kunnen veroorzaken bij hiv-patiënten (zie figuur 3). Persisterende diarree kan daarom een belangrijk gegeven zijn om een hiv-infectie te vermoeden.

Maligniteiten Naarmate het aantal CD4⁺-T-cellen verder daalt (< 200 x 10⁶/l), zoals geïllustreerd door onze patiënten, kan een niet tijdig herkende chronische hiv-infectie uiteindelijk tot zeer ernstige, zelfs fatale, opportunistische infecties en diverse maligniteiten leiden (zie figuur 3).¹⁷ Het herkennen en stellen van de diagnose kan om deze reden van levensbelang zijn.

Dames en Heren, in deze klinische les beschreven wij de ziektegeschiedenissen van 2 patiënten, beiden afkomstig uit het gebied ten zuiden van de Sahara, bij wie de diagnose 'hiv-infectie' pas in een vergevorderd stadium van de ziekte werd gesteld. Beide patiënten meldden zich bij

- Een langdurig bestaande, onbehandelde hiv-infectie leidt uiteindelijk tot ernstige, opportunistische infecties en maligniteiten.
- De prevalentie van een hiv-infectie bij patiënten afkomstig uit de regio ten zuiden van de Sahara is hoog; er moet bij deze patiënten daarom laagdrempelig diagnostiek naar hiv worden ingezet.
- Een zorgvuldige anamnese, lichamelijk onderzoek en analyse van de medische voorgeschiedenis kunnen belangrijke aanwijzingen opleveren voor een hiv-infectie.
- Het jarenlang afwezig zijn van risicogedrag voor hiv-transmissie sluit een hiv-infectie niet uit; een hiv-infectie kan 15 jaar of meer latent aanwezig zijn voordat deze manifest wordt.

de huisarts met alledaagse klachten, waarbij in eerste instantie niet aan een hiv-infectie werd gedacht. Achteraf bestonden er in de medische voorgeschiedenis en bij lichamelijk onderzoek echter al langer aanwijzingen voor een hiv-infectie. Hiermee willen wij het belang benadrukken om, ook bij alledaagse klachten, laagdrempelig aan een hiv-infectie te denken en hiernaar diagnostiek te verrichten, zeker bij personen afkomstig uit hiv-risicogebieden. Het jarenlang niet seksueel actief zijn mag daarbij geen beperking vormen om een hiv-test in te zetten, mede omdat een hiv-infectie ruim een decennium latent kan blijven bestaan voordat deze klinisch manifest wordt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 augustus 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2012;156:A5126

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin.* 2008;26:833-54 Medline. doi:10.1016/j.ncl.2008.03.007
- 2 Ende van der ME. Immunreconstitutiesyndroom: een complicatie van antiretrovirale therapie bij HIV-positieve patiënten. *Tijdschr Infectieziekten.* 2006;1:48-54
- 3 World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2011.
- 4 Hiv monitoring, jaarverslag 2011. www.hiv-monitoring.nl/nederlands/over-shm/jaarverslagen, geraadpleegd op 28 september 2012 link.
- 5 Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. Hiv/aids epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment. *Lancet.* 2006;368:489-504 Medline. doi:10.1016/S0140-6736(06)69157-5
- 6 Smith AD, Tapsoba P, Peshu N, et al. Men who have sex with men and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa. *Lancet.* 2009;374:416-22 Medline. doi:10.1016/S0140-6736(09)61118-1
- 7 Pantaleo G, Menzo S, Vaccarezza M, et al. Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1995;332:209-16 Medline. doi:10.1056/NEJM199501263320402
- 8 Waters L, Sabin CA. Late HIV presentation: epidemiology, clinical implications and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9:877-89 Medline. doi:10.1586/eri.11.106
- 9 Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ.* 1989;299:154-7 Medline. doi:10.1136/bmj.299.6692.154

- 10 Brinkman K, Prins JM, Jurriaans S, et al. Primaire HIV-infectie: mononucleosis-infectiosa-achtig ziektebeeld met therapeutische mogelijkheden. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1999;143:1129-33 NTvG Medline.
- 11 Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, et al. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992-1997. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1999;48:1-22 Medline.
- 12 Phillips AN, Elford J, Sabin C, et al. Immunodeficiency and the risk of death in HIV infection. *JAMA*. 1992;268:2662-6 Medline. doi:10.1001/jama.1992.03490190062032
- 13 Maurer TA. Perspective. Dermatologic manifestations of HIV infection. *Top HIV Med*. 2005;13:149-54 Medline.
- 14 Serrano P, Hernández N, Arroya JA, et al. Bilateral Bell palsy and acute HIV type 1 infection: report of 2 cases and review. *Clin Infect Dis*. 2007;44:e57-e61. doi:10.1086/511876
- 15 Wanyenze RK, Kanya MR, Fatch R et al. Missed opportunities for HIV testing and late stage diagnosis among hiv-infected patients in Uganda. *PLoS One*. 2011;6:1-11.
- 16 Hermans L, Wensing A, Hoepelman A, et al. Delayed HIV testing in internal medicine clinics – a missed opportunity. *Neth J Med*. 2012;70:69-73 Medline.
- 17 Spano JP, Costagliola D, Katlama C, et al. AIDS-related malignancies: state of the art and therapeutic challenges. *J Clin Oncol*. 2008;26:4834-42 Medline. doi:10.1200/JCO.2008.16.8252